

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 05 December 2000 (05.12.00)	
International application No. PCT/EP00/03764	Applicant's or agent's file reference C 2178 PCT
International filing date (day/month/year) 26 April 2000 (26.04.00)	Priority date (day/month/year) 05 May 1999 (05.05.99)
Applicant BORNSCHEUER, Uwe et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 11 November 2000 (11.11.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

BEST AVAILABLE COPY

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Juan Cruz Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C12P 7/62, C12N 9/20 // (C12P 7/62, C12R 1:72)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/68408 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. November 2000 (16.11.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03764 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. April 2000 (26.04.00) (30) Prioritätsdaten: 199 20 558.2 5. Mai 1999 (05.05.99) DE 199 24 221.6 28. Mai 1999 (28.05.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): COGNIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BORNSCHEUER, Uwe [DE/DE]; Stephanistr. 5, D-17489 Greifswald (DE). SCHMID, Rolf, D. [DE/DE]; Sylvaner Weg 6, D-70329 Stuttgart (DE). SYLDATK, Christoph [DE/DE]; Reinbeckstrasse 29 b, D-70565 Stuttgart (DE). YAN, Youchun [CN/DE]; Institut für Technische Biochemie, Universität Stuttgart, Allmanring 31, D-70589 Stuttgart (DE). OTTO, Ralf [DE/DE]; Oedheimerstrasse 6, D-74177 Bad Friedrichshall (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: METHOD FOR THE SELECTIVE ESTERIFICATION OF POLYOLES (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SELEKTIVEN VERESTERUNG VON POLYOLEN (57) Abstract <p>The invention relates to the production of polyoles from corresponding polyoles and carboxylic acids containing an aromatic ring, whereby said polyoles are esterified on the primary OH-group. The aim of the invention is to improve the selectivity and yield without introducing or separating protective groups. The polyole is reacted with a carboxylic acid alkyl ester in the presence of an organic solvent and under catalysis of a hydrolase, especially lipase or esterase.</p> (57) Zusammenfassung <p>Bei der Herstellung an der primären OH-Gruppe veresterter Polyole aus entsprechenden Polyolen und Carbonsäuren, die einen aromatischen Ring enthalten, sollte unter Verzicht auf Einführung und Abspaltung von Schutzgruppen die Selektivität und Ausbeute verbessert werden. Dies gelang im wesentlichen dadurch, daß man das Polyol mit einem Carbonsäurealkylester in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels unter Katalyse einer Hydrolase, insbesondere einer Lipase oder Esterase, umsetzte.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur selektiven Veresterung von Polyolen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur enzymatisch katalysierten Herstellung von Carbonsäureestern mehrwertiger Alkohole.

Auf chemischem Weg hergestellte oberflächenaktive Substanzen sind in der Regel aus Alkyl- oder Arylgruppen aufgebaut, die bei ionischen Tensiden als die Wasserlöslichkeit verstärkende Anteile Carboxylat-, Sulfonat, Phosphat- oder Ammoniumgruppen und bei den nichtionischen Verbindungen Alkohol- oder Polyethergruppen oder Zuckerreste enthalten. Von Vorteil ist bei derartigen Tensiden ihre über viele Jahrzehnte in großtechnischem Maßstab optimierte relativ einfache und preiswerte Herstellung. Ein Nachteil ist die relativ geringe Varianz bei den funktionellen Gruppen im lipophilen Molekülanteil. Als nachteilig wird auch oft empfunden, daß ein Großteil immer noch auf Erdöl als Rohstoffbasis angewiesen ist. Derartige Tenside werden in Lebensmitteln und in Pharmaprodukten daher nur in geringem Umfang eingesetzt. In Wasch- und Reinigungsmitteln sowie in Kosmetika basiert heute mindestens die Hälfte der verwendeten Tenside auf natürlichen Ölen und Fetten. Sogenannte Biotenside zeigen im Gegensatz zu den sogenannten chemischen Tensiden eine große Strukturvielfalt nicht nur im hydrophilen sondern auch im lipophilen Molekülanteil (S. Lang und F. Wagner in: *Biosurfactants and Biotechnology*, Ed.: N. Kosaric, W. L. Cairns und N. C. C. Gray, Verlag Marcel Dekker, New York, 1987, 25, 21-46). Meist handelt es sich um mikrobielle Sekundärmetabolite, die von Produzentenstämmen bevorzugt bei Wachstum auf lipophilen Substraten wie n-Alkanen oder Triglyceriden gebildet werden. Neben guter Umweltverträglichkeit zeigen diese Verbindungen oft auch interessante biologische Effekte wie zum Beispiel Membranaktivität oder Antibiotikawirkung, die sie für die industrielle Anwendung im Pharma-, Kosmetik- und Lebensmittelbereich zunehmend interessant erscheinen lassen. Hier werden bisher fast ausschließlich pflanzliche oder tierische Biotenside verwendet (V. Klekner und N. Kosaric in: *Biosurfactants: Production-Properties-Applications*, Ed.: N. Kosaric, Verlag Marcel Dekker, New York, 1993, 48, 373-390), die nach aufwendigen Verfahren hergestellt werden. Hier besteht Bedarf nach einfacheren Methoden der Herstellung, welche derartige Substanzen in hoher Ausbeute und Reinheit zur Verfügung stellen.

Die Herstellung von Zuckerestern aliphatischer Carbonsäuren mit Hilfe üblicher Methoden der chemischen Synthese ist bekannt (J.C. Colbert, *Sugar Esters – Preparation and Application*, Noyes Data Corporation, New Jersey 1974). Die chemische Darstellung von Estern aus ungeschützten Zuckern, das heißt Verbindungen mit mehreren frei vorliegenden Alkoholfunktionen, und Carbonsäuren führt in aller Regel zu unspezifischen Gemischen aus ein- und mehrfach acylierten Zuckern, so daß die Einführung und Entfernung von Schutzgruppen notwendig ist, wenn man gezielt ein bestimmtes Produkt synthetisieren will. Durch den Einsatz aktivierter Carbonsäurederivate wie Säurechloriden oder Säureanhydriden entstehen zwangsläufig Beiprodukte und häufig auch unerwünschte Nebenprodukte, welche die Umwelt belasten, die Aufarbeitung erschweren und die Ausbeuten an gewünschtem Produkt vermindern. Auch die Herstellung von Zuckerestern aromatischer Carbonsäuren mit Hilfe derartiger üblicher Methoden der chemischen Synthese ist bekannt (A.F. Artamonov, L. F. Burkovskaya und G. V. Nikonov, *Khim. Prir. Soedin* 1994, 4, 561-562), wobei die vorstehend genannten Nachteile in gleicher Weise zum Tragen kommen.

Eine ebenfalls in der Literatur beschriebene Methode zur Gewinnung von Estern aus Zuckern oder Glycosiden und aromatischen Carbonsäuren sind Biotransformationen mit Pflanzenzellkulturen (M. Ushiyama, S. Kumagai und T. Furuya, *Phytochemistry* 1989, 28, 3335-3339). Jedoch werden von diesen Autoren lediglich analytische Ausbeuten beschrieben, da vermutlich durch Abbau- und Weiterreaktionen die Zuckerester schnell wieder in andere Komponenten überführt werden, so daß dieser Zugang wirtschaftlich nicht brauchbar ist.

Die am häufigsten beschriebene Methode zur Gewinnung aromatischer Ester von Zuckern beziehungsweise Glycosiden und aromatischen Carbonsäuren ist die Isolierung aus natürlich vorkommenden Quellen, insbesondere Pflanzen (P.C. Lyons, K.V. Woods und R. L. Nicholson, *Phytochemistry* 1990 29, 97-101; H. Shimomura, Y. Sashida, M. Oohara und H. Teuma, *Phytochemistry* 1988, 27, 644-646; Y. Kashiwada, G. I. Nonaka, I. Nishioka und T. Yamagashi, *Phytochemistry* 1988, 27, 1473-1477; M. Nicoletti, C. Galeffi, I. Messana, G.B. Marini-Bettolo, J.A. Garbarino und V. Gambaro, *Phytochemistry* 1988, 27, 639-641; Y. Kashiwada, G. I. Nonaka und I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 3461-3470). Niedrige Ausbeuten und der Einsatz teilweise hochgiftiger Lösungsmittel erschweren den Zugang zu den Zielverbindungen. Außerdem ist man bei diesem Vorgehen auf die Gewinnung der natürlich vorkommenden Vertreter beschränkt, strukturell auch nur gering abgewandelte Ester lassen sich so nicht erhalten.

In der Natur ist die Bildung derartiger Ester der letzte Schritt eines Biosyntheseweges, der durch verschiedene Enzyme aus der Gruppe der Acyltransferasen katalysiert wird. Diese Enzyme zeigen eine relativ hohe Flexibilität hinsichtlich der Acylgruppe, weisen aber eine sehr strenge Selektivität für das zu veresternde Alkohol-Substrat auf. Von erheblichem Nachteil ist dabei, daß sie stöchiometrische Mengen des entsprechenden Acyl-CoenzymA benötigen, was sie für die *in vitro* Synthese praktisch ungeeignet macht. Dennoch ist die enzymatische Kopplung aliphatischer Fettsäuren an einfache Zucker mit Hilfe derartiger Enzyme beschrieben worden. Das Problem der geringen Löslichkeit und Mischbarkeit von Zucker und Fettsäuren wurde hier durch verschiedene Methoden umgangen: i) Einsatz von polaren Lösungsmitteln wie Pyridin oder Dimethylformamid (J. Chopineau, F.D. McCafferty, M. Therisod und A.M. Klibanov, *Biotechnol. Bioeng.* **1988**, 31, 208-214), ii) Einführung von Schutzgruppen wie Isopropylidenacetalen oder Phenylborsäureestern um die Löslichkeit der Zuckerkomponente in organischen Lösungsmitteln zu erhöhen (K. Adelhorst, F. Björkling, S. E. Godtfredsen und O. Kirk, *Synthesis* **1990**, 112-115; C. Scheckermann, A. Schlotterbeck, M. Schmidt, M. Wray und S. Lang, *Enzyme Microb. Technol.* **1995** 17, 157-162), iii) Verwendung aktivierter Acyldonoren zur Erhöhung der Reaktionsrate (M. Therisod und A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5638-5640), iv) Reaktion in einem weitgehend festen System unter Zusatz geringer Mengen eines organischen Lösungsmittels (L. Cao, A. Fischer, U. T. Bornscheuer und R. D. Schmid, *Biocatal. Biotransform.* **1997**, 14, 269-283).

Nachteile insbesondere der unter Nr. i) und ii) genannten Verfahren sind die Inaktivierung des Enzyms durch das Lösungsmittel, zusätzlich notwendige Syntheseschritte zur Einführung und Abspaltung von Schutzgruppen, geringe Ausbeuten und der Einsatz von Lösungsmitteln, welche die Verwendung der Reaktionsprodukte in bestimmten Anwendungsbereichen, zum Beispiel dem Pharma- oder Lebensmittelbereich, stark einschränken. Als potentiell nachteilig wurde insbesondere bei dem unter Nr. iv) genannten Verfahren gefunden, daß die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte aus einem weitgehend festen Reaktionsgemisch oft nicht verlustfrei möglich ist und zudem bei dieser Verfahrensweise eine kontinuierliche Reaktionsführung erhebliche Schwierigkeiten bereitet.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß unter Einsatz einer Hydrolase und geringer Mengen eines organischen Lösungsmittels aus Polyolen wie Zuckern beziehungsweise

Zuckerderivaten und nichtaktivierten Carbonsäurederivaten selektiv entsprechende Ester erhalten werden können.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung selektiv an der primären OH-Gruppe mit Carbonsäuren veresterten Polyolen, insbesondere Zuckern beziehungsweise Zuckerderivaten, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man das Polyol mit einem Carbonsäureester in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels unter Katalyse einer Hydrolase, vorzugsweise einer Lipase oder Esterase, umsetzt.

Den Polyolen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist zu eigen, daß sie eine primäre Alkoholfunktion und daneben noch mindestens eine weitere, sekundäre oder tertiäre Alkoholfunktion aufweisen. Insbesondere handelt es sich dabei um Zucker beziehungsweise Zuckerderivate. Beispiele hierfür sind Threose, Erythrose, Arabinose, Lyxose, Ribose, Xylose, Allose, Altrose, Galactose, Glucose, Gulose, Idose, Mannose, Talose und Fructose sowie die aus diesen zusammengesetzten Di-, Oligo- und gegebenenfalls Polymere. Zu den brauchbaren Zuckerderivaten gehören beispielsweise die oxidierten Abkömmlinge der genannten Verbindungen, wie die Aldonsäuren und Ascorbinsäure. Die natürlich vorkommenden Isomere der Zucker, in der Mehrzahl die D-Formen, sind bevorzugt. Erfindungswesentlich ist, daß diese Verbindungen neben der für die Veresterungsreaktion notwendigen primären Alkoholgruppe mit mindestens einer freien, das heißt nicht mit einer Schutzgruppe versehenen sekundären oder tertiären Alkoholfunktion eingesetzt werden.

Die mit den genannten Polyolen zu veresternden Carbonsäuren gehorchen vorzugsweise der allgemeinen Formel $R-COOH$, wobei R ein gegebenenfalls hydroxysubstituierter Alkyl- oder Alkenylrest mit 6 bis 32 C-Atomen oder $AR-(CH_2)_n$ ist und AR ein gegebenenfalls alkyl- oder hydroxysubstituierter Phenyl- oder Naphthylrest und n eine Zahl von 0 bis 4 ist. Zu den bevorzugten Vertretern gehören Capronsäure, Önanthsäure, Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Lauroleinsäure, Myristinsäure, Myristoleinsäure, Palmitinsäure, Palmitoleinsäure, Stearinsäure, Petroselinssäure, Petroselaidinsäure, Ölsäure, Elaidinsäure, Ricinolsäure, Linolsäure, Linolaidinsäure, Linolensäure, Eläostearinsäure, Arachinsäure, Gadoleinsäure, Arachidonsäure, Behensäure, Erucasäure, Brassidinsäure, Clupanodonsäure, Lignocerinsäure, Cerotinsäure, Melissinsäure, Phenylelessigsäure, Phenylbuttersäure, Phenylvaleriansäure und meta-Hydroxyphenylelessigsäure. Sie werden in Form nichtaktivierter

Derivate, insbesondere in Form ihrer Alkyl-, Alkylphenyl- oder Alkenylester eingesetzt, wobei niedere Ester wie Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, iso-Butyl-, tert-Butyl- oder Vinylester besonders bevorzugt sind.

Vorzugsweise weicht das im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte Molverhältnis zwischen dem nichtaktivierten Carbonsäurederivat und dem Polyol nur möglichst gering von 1 ab und liegt insbesondere im Bereich von 0,8 bis 1,2, da dann die höchsten Ausbeuten an gewünschtem Produkt und die niedrigsten Mengen an Nebenprodukten auftreten.

Normalerweise wird erfindungsgemäß organisches Lösungsmittel in Mengen von etwa 0,1 bis 25 facher, insbesondere 0,5 bis 18 facher Gewichtsmenge an zu veresterndem Polyol eingesetzt, wobei man in einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäß Verfahrens die miteinander zur Reaktion kommenden Edukte in einem beide Edukte gut lösenden ersten Lösungsmittel miteinander umsetzt und nach Ende der Reaktion ein zweites Lösungsmittel zusetzt, in dem das entstehende Produkt möglichst wenig löslich ist. Zu den brauchbaren organischen Lösungsmitteln gehören zum Beispiel Dioxan, Acetonitril, Aceton, Ethylmethyleketon, γ -Butyrolacton, Tetrahydrofuran, tert.-Butanol, tert.-Amylalkohol und 3-Methyl-3-pentanol sowie deren Gemische, wobei tert.-Butanol ein besonders bevorzugtes erstes Lösungsmittel und Aceton ein besonders bevorzugtes zweites Lösungsmittel ist. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird als nichtaktiviertes Carbonsäurederivat ein Ester, beispielsweise ein Methylester, eingesetzt, der nach Umsetzung mit dem Polyol einen Alkohol, beispielsweise Methanol, freisetzt, der mittels azeotroper Destillation aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird. Bei dieser Verfahrensvariante wird das Lösungsmittel, beispielsweise Aceton, so gewählt, daß es mit dem zu entfernenden Alkohol ein Azeotrop bildet.

Zu den geeigneten Lipasen gehören beispielsweise die aus *Candida antarctica*, *Humicola lanuginosa*, *Rhizopus spec.*, *Chromobacterium viscosum*, *Aspergillus niger*, *Candida rugosa*, *Penicillium camembertii*, *Rhizomucor miehei*, *Burkholderia spec.* oder *Pseudomonas spec.* erhältlichen Enzyme. Vorzugsweise werden sie in fester Form, das heißt in bekannter Weise auf einem Trägermaterial immobilisiert, eingesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis 80 °C, insbesondere 60 °C, durchgeführt.

Nach Beendigung der Reaktion kann das gewünschte Produkt mit Hilfe üblicher Methoden, zum Beispiel durch Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel und gegebenenfalls weiterer Reinigung durch beispielsweise Kristallisation oder Chromatographie an Kieselgel, aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt die chemo- und regioselektive Synthese eines breiten Spektrums bisher nur schwer zugänglicher oder überhaupt noch nicht beschriebener organischer Verbindungen, welche für die Anwendung im Kosmetik-, Lebensmittel-, Pharma- und Umweltsektor von Interesse sind.

Im Hinblick auf den oben zitierten Stand der Technik, insbesondere basierend auf Erfahrungen mit chemischen Reaktionen, mußte man erwarten, daß die Herstellung aus ungeschützten Zuckern und Fettsäurederivaten wie Fettsäureestern zu unspezifischen Gemischen aus mono- bzw. polyacylierten Zuckerestern führen sollte, verbunden mit den oben genannten Nachteilen. Desweiteren wurden mittels der erfindungsmäßigen Umsetzung Bedingungen entwickelt, welche auch die Umsetzung empfindlicher Substrate wie Vitamin C ohne Zerstörung durch Oxidationen – ein typisches Problem bei chemischen Methoden – erlaubt.

Überdies muß betont werden, daß gemäß der erfindungsmäßigen Umsetzung unter nur geringer Variation der Bedingungen eine sehr breite Palette verschiedenster Produkte in besseren Ausbeuten und höherer Reinheit unter schonenderen Bedingungen hergestellt werden kann, als dies gemäß den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren möglich ist.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Produkte weisen Tensidstruktur auf, das heißt sie bestehen aus einem wasserlöslichen hydrophilen und mindestens einem gut fettlöslichen hydrophoben Molekülanteil. Das Größenverhältnis der Molekülanteile zueinander (Hydrophilic-Lipophilic-Balance oder HLB-Wert) und die darin enthaltenen funktionellen Gruppen bestimmen die Tensideigenschaften der jeweiligen Verbindung. Die erfindungsgemäße Umsetzung erlaubt eine sehr breite Varianz in der Verknüpfung unterschiedlicher Bausteine und damit die einfache Herstellung von Verbindungen unterschiedlicher HLB-Werte. Damit können tensidische Emulgatoren sowohl für Wasser-in-Öl- als auch Öl-in-Wasser-Emulsionen – ein Spektrum, welches für die Anwendung im Kosmetik-, Pharma-, Lebensmittel- und Umweltsektor von hohem Interesse ist – dargestellt werden.

Die Grenzflächenaktivität der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen ist mit derjenigen chemisch oder fermentativ produzierter aliphatischer Zuckerester mindestens vergleichbar. Deutlich hervorzuheben ist die verbesserte Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäß erhaltenen Produkte. Sie sind für den Einsatz als Emulgatoren insbesondere für Öl-in-Wasser-Emulsionen wie auch als tensidischer Bestandteil in Wasch- oder Reinigungsmitteln geeignet. Die Beeinflussung der grenzflächenaktiven Eigenschaften ist in einfacher Weise durch die Wahl entsprechender Acyldonoren möglich. Überdies sind die Verbindungen gut biologisch abbaubar.

Die pharmazeutische Wirksamkeit von nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Verbindungen ist vielfältig. Biotenside zeigen nachweislich antibiotische Effekte und Membranaktivität. Darüber hinaus bietet die Umsetzung weitere interessante Möglichkeiten, da sie erlaubt, Wirkstoffe einen eher hydrophoben oder mehr hydrophilen Charakter zu verleihen. So können aromatische Carbonsäuren über die Glykosylierung einer Therapie mittels Infusionen zugänglich gemacht werden. Andererseits können hydrophile Substanzen wie Vitamin C oder Glykoside mit hydrophoben Carbonsäuren verestert werden, so daß sie in Cremes gelöst oder in biologischen Membranen verankert werden können.

Glucoseester finden sich in therapeutisch wirksamen Pflanzen wie *Prunus spec.*, *Rheum spec.* oder *Thymus spec.*, welche zur Behandlung von bakteriellen und viralen Infektionen wie Erkältungen und Kopfschmerzen aber auch Beschwerden des Herzens und des Verdauungstraktes eingesetzt werden. Sie spielen unter anderem in der traditionellen chinesischen Medizin eine große Rolle. Dies erklärt, daß die Glucoseester von botanischen Instituten isoliert und bezüglich ihrer Wirksamkeit untersucht wurden (O.M. Abdallah, M.S. Kamel und M.H. Mohamed, *Phytochemistry* **1994**, 37, 1689-1692; J. Budzianowski und L. Skrzypczak, *Phytochemistry* **1995**, 38, 997-1001; M. Ushiyama, S. Kumagai und T. Furuya, *Phytochemistry* **1989**, 28, 3335-3339; Y. Kashiwada, G. I. Nonaka und I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3461-3470). Wichtige Beispiele für die therapeutische Anwendung der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Ester sind der Effekt auf den Arachidonsäurestoffwechsel in Leukocyten durch Caffeoylester (Y. Kimura, H. Okada, S. Nishibe und S. Arichi, *Plant. Med.* **1987**, 53, 148-153), die Verhinderung von Metastasenbildung durch Galloylglucose (N. Ata, T. Oku, M. Hattori, H. Fujii, M. Nakajima und I. Saiki, *Oncol. Res.* **1996**, 8, 503-511) sowie die Inhibierung der Herpes simplex Replikation nach Infusion von

aromatischen Glucoseestern enthaltenden Infusionen des Verbascum thapsiforme (A. Slagowska, I. Zgorniak-Nowosielska und J. Grzybek, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1987**, 39, 55-61). Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht, ausreichende Substanzmengen für pharmakologische Studien und eine breite Anwendung bereitzustellen.

Beispiele

Beispiel 1: Herstellung von 6-O-Palmitoyl- β -D-glucopyranose (B1)

5 mmol D-Glucose und 5 mmol Palmitinsäuremethylester (wird hier definiert als 1 Gewichtsteil) in der bezogen aus das Gewicht doppelten Menge an tert.-Butanol (entsprechend folglich 2 Gewichtsteilen) wurden unter Rühren (Magnetrührer, 250 UpM) auf ca. 75 °C erwärmt und über die weitere Reaktionsdauer bei dieser Temperatur gehalten. 0,15 Gewichtsteile immobilisierte *Candida antartica* B Lipase (SP 435, Hersteller Novo Nordisk) wurden zugegeben. Der Reaktionsfortgang wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Reaktionsende wurden 10 Gewichtsteile warmen (ca. 50 °C) Acetons zugegeben und das Gemisch wurde bei 50 °C filtriert. Das Filtrat wurde auf -10 °C abgekühlt und das dabei ausfallende Produkt **B1** wurde durch Filtration in einer Ausbeute von 49 % isoliert. Schmelzpunkt: 135-136 °C. ¹H-NMR ([D₆]DMSO/TMS): δ (ppm) = 1,03 (t, 3H, H-16'), 1,44 (m, 24H, H-4' bis H-15'), 1,69 (m, 2H, H-3'), 2,45 (t, 2H, H-2'), 3,21 (m, 1H, H-4), 3,31 (m, 1H, H-2), 3,60 (m, 1H, H-3), 3,95 (m, 1H, H-5), 4,18 (dd, 1H, J = 6,23 Hz, J = 11,64 Hz, H-6a), 4,44 (d, 1H, J = 11,46 Hz, H-6b), 4,71 (d, 1H, J = 6,75, OH-3 oder OH-2), 4,94 (d, 1H, J = 4,82, OH-4), 5,08 (dd, 1H, J = 4,10, J = 3,97, H-1), 5,22 (d, 1H, J = 5,67, OH-2 oder OH-3), 6,53 (d, 1H, J = 4,61, OH-1). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 13,11 (C-16', CH₃), 21,27 (C-15', CH₂), 23,64 (C-3', CH₂), 27,62 (C-4', CH₂), 27,89 (C-5', CH₂), 27,91 (C-6', CH₂), 28,10 (C-7', CH₂), 28,19 (C-8', C-9', CH₂), 28,23 (C-10', C-11', C-12', C-13', CH₂), 30,47 (C-14', CH₂), 32,60 (C-2', CH₂), 63,04 (C-6, CH₂), 68,29 (C-4, CH), 69,72 (C-5, CH), 71,35 (C-2, CH), 72,02 (C-3, CH), 91,45 (C-1, CH), 172,06 (C-1', C=O).

Beispiel 2: Herstellung von B1 unter kontinuierlicher Entfernung von Methanol

0,9 g D-Glucose und 1,35 g Palmitinsäuremethylester in 50 ml Aceton wurden in einem 2-Halskolben mit aufgesetztem Soxhlet-Extraktor (der mit aktiviertem Molekularsieb befüllt war) mit 0,5 mg immobilisierter *Candida antartica* B Lipase (SP 435, Hersteller Novo Nordisk) versetzt und unter Rühren (Magnetrührer, 200 UpM) und reduziertem Druck unter Rückfluß erhitzt (ca. 60 °C). Der Reaktionsfortgang wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Reaktionsende wurde das Reaktionsgemisch wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Man erhielt **B1** in einer Ausbeute von 67 %.

Beispiel 3: Herstellung von Vitamin C Estern

In Analogie zum in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wurde Vitamin C (Ascorbinsäure) mit verschiedenen Carbonsäurevinylestern umgesetzt, wobei man in Abweichung zum Verfahren von Beispiel 2 mit Aceton/Methanol (3:1) extrahierte, und die in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Vitamin C Ester erhalten. Die Verbindungen **B2** und **B4** wurden zusätzlich durch Extraktion mit Chloroform/Wasser (1:1) gereinigt. Alle so erhaltenen Verbindungen wurden mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert; das Spektrum von **B4** ist beispielhaft angegeben.

Verbindung	Reaktionstemperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
Ascorbyl-Palmitat (B2)	40°C	46 h	79 %
Ascorbyl-Laurat (B3)	40°C	34 h	70 %
Ascorbyl-Caproat (B4)	40°C	18 h	60 %

NMR-Spektrum von **B4**:

^{13}C -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 172,61 (COO im Ring des Ascorbyl-Restes), 170,29 (C-1), 152,39 (COH im Ring des Ascorbyl-Restes), 117,97 (COH bei COO im Ring des Ascorbyl-Restes), 74,92 (CH im Ring des Ascorbyl-Restes), 65,42 (CHOH Ascorbyl-Rest), 33,26 (C-2), 30,99 (C-6), 28,28 (C-4), 28,24 (C-5), 24,26 (C-3), 20,58 (C-7), 13,75 (C-8).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von selektiv an der primären OH-Gruppe mit Carbonsäuren veresterten Polyolen, dadurch gekennzeichnet, daß man das Polyol mit einem Carbonsäurealkylester in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels unter Katalyse einer Hydrolase, insbesondere einer Lipase oder Esterase, umsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolase aus den aus *Candida antarctica*, *Humicola lanuginosa*, *Rhizopus spec.*, *Chromobacterium viscosum*, *Aspergillus niger*, *Candida rugosa*, *Penicillium camembertii*, *Rhizomucor miehei*, *Burkholderia spec.* oder *Pseudomonas spec.* erhältlichen Enzymen ausgewählt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolase in fester Form, insbesondere auf einem Trägermaterial immobilisiert, eingesetzt wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyol ein Zucker beziehungsweise Zuckerderivat ist.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Zucker aus Threose, Erythrose, Arabinose, Lyxose, Ribose, Xylose, Allose, Altrose, Galactose, Glucose, Gulose, Idose, Mannose, Talose und Fructose sowie den aus diesen zusammengesetzten Di-, Oligo- und gegebenenfalls Polymeren ausgewählt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Zuckerderivat aus den Aldonsäuren und Ascorbinsäure ausgewählt wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Carbonsäuren der allgemeinen Formel $R\text{-COOH}$ gehorchen, wobei wobei R ein gegebenenfalls hydroxysubstituierter Alkyl- oder Alkenylrest mit 6 bis 32 C-Atomen oder $AR\text{-(CH}_2)_n$ ist und AR ein gegebenenfalls alkyl- oder hydroxysubstituierter Phenyl- oder Naphthylrest und n eine Zahl von 0 bis 4 ist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Carbonsäure in Form niederer Alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, iso-Butyl- oder tert-Butylester eingesetzt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis zwischen dem Carbonsäureester und dem Polyol nur möglichst gering von 1 abweicht und insbesondere im Bereich von 0,8 bis 1,2 liegt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man organisches Lösungsmittel in 0,1 bis 25 facher, insbesondere 0,5 bis 18 facher Gewichtsmenge an zu veresterndem Polyol einsetzt.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man das organische Lösungsmittel aus Dioxan, Acetonitril, Aceton, γ -Butyrolacton, Tetrahydrofuran, tert.-Butanol, tert.-Amylalkohol und 3-Methyl-3-pentanol sowie deren Gemischen auswählt.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man es bei Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis 80 °C, insbesondere 60 °C, durchführt.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man als nichtaktiviertes Carbonsäurederivat einen Ester einsetzt und den aus diesem nach Umsetzung mit dem Polyol freigesetzten Alkohol mittels azeotroper Destillation aus dem Reaktionsgemisch entfernt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/03764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12P7/62 C12N9/20 //(C12P7/62,C12R1:72)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12P C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 196 26 943 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG) 8 January 1998 (1998-01-08) the whole document ---	1-5,8-12
X	EP 0 337 920 A (HOECHST AG) 18 October 1989 (1989-10-18) Beispiele 1 und 4 ---	1,4
X	EP 0 357 009 A (SEARLE & CO) 7 March 1990 (1990-03-07) page 13, line 45 -page 16, line 56 --- -/--	1,4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 July 2000

Date of mailing of the international search report

04/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

de Nooy, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/03764

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CAO ET AL.: "Lipase-catalyzed solid phase synthesis of sugar fatty acid esters" BIOCATALYSIS AND BIOTRANSFORMATION, vol. 14, 1997, pages 269-283, XP000925239 cited in the application page 272, paragraph 3 -page 273. paragraph 2</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/03764

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19626943	A	08-01-1998	NONE	
EP 0337920	A	18-10-1989	DE 3910970 A	26-10-1989
			DE 58909383 D	21-09-1995
			JP 1311080 A	15-12-1989
			JP 2916163 B	05-07-1999
			US 5496930 A	05-03-1996
			US 5380659 A	10-01-1995
EP 0357009	A	07-03-1990	US 5106750 A	21-04-1992
			AT 102255 T	15-03-1994
			AT 191509 T	15-04-2000
			DE 68913393 D	07-04-1994
			DE 68913393 T	14-07-1994
			DE 68929190 D	11-05-2000
			EP 0560408 A	15-09-1993
			ES 2061844 T	16-12-1994
			JP 2167098 A	27-06-1990
			JP 2843606 B	06-01-1999
			US 5585252 A	17-12-1996

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03764

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12P7/62 C12N9/20 //(C12P7/62.C12R1:72)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12P C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 196 26 943 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG) 8. Januar 1998 (1998-01-08) das ganze Dokument	1-5,8-12
X	EP 0 337 920 A (HOECHST AG) 18. Oktober 1989 (1989-10-18) Beispiele 1 und 4	1,4
X	EP 0 357 009 A (SEARLE & CO) 7. März 1990 (1990-03-07) Seite 13, Zeile 45 -Seite 16, Zeile 56	1,4
A	CAO ET AL.: "Lipase-catalyzed solid phase synthesis of sugar fatty acid esters" BIOCATALYSIS AND BIOTRANSFORMATION, Bd. 14, 1997, Seiten 269-283, XP000925239 in der Anmeldung erwähnt Seite 272, Absatz 3 -Seite 273, Absatz 2	7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Juli 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

de Nooy, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

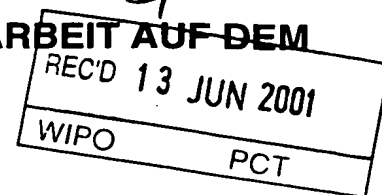
Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03764

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19626943	A	08-01-1998	KEINE	
EP 0337920	A	18-10-1989	DE 3910970 A	26-10-1989
			DE 58909383 D	21-09-1995
			JP 1311080 A	15-12-1989
			JP 2916163 B	05-07-1999
			US 5496930 A	05-03-1996
			US 5380659 A	10-01-1995
EP 0357009	A	07-03-1990	US 5106750 A	21-04-1992
			AT 102255 T	15-03-1994
			AT 191509 T	15-04-2000
			DE 68913393 D	07-04-1994
			DE 68913393 T	14-07-1994
			DE 68929190 D	11-05-2000
			EP 0560408 A	15-09-1993
			ES 2061844 T	16-12-1994
			JP 2167098 A	27-06-1990
			JP 2843606 B	06-01-1999
			US 5585252 A	17-12-1996

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts C 2178 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/03764	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/04/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/05/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12P7/62		
Anmelder COGNIS DEUTSCHLAND GMBH		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 11/11/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 11.06.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Bardili, W Tel. Nr. +49 89 2399 2132 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-10 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-10 eingegangen am 23/04/2001 mit Schreiben vom 23/04/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/03764

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Als nächstliegender Stand der Technik wird die D1/ DE-A-198 26 943 angesehen. Die Offenlegungsschrift offenbart ein Verfahren zur selektiven Veresterung von primären OH-Gruppen von Mono-, Di-, und Oligosacchariden mittels Lipasen. Geeignete Substrate im Sinne der Entgegenhaltung sind typische einfache Mono- und Disaccharide wie Glucose, Mannose, Galactose, Saccharose. Aldonsäuren oder Ascorbinsäure werden nicht als Ausgangsstoffe genannt. Das beanspruchte Verfahren ist daher als neu gegenüber dem genannten Stand der Technik anzusehen.

Erfinderische Tätigkeit ist auch anzuerkennen, da nicht erwartet werden konnte, daß Aldonsäuren und Ascorbinsäure in hohen Ausbeuten nach dem in D1 beschriebenen Verfahren erhalten werden konnten.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Die Beispiele 1 und 2 fallen nicht unter die geltende Anspruchsfassung. Da sich Beschreibung und Patentansprüche in wesentlichen Punkten widersprechen, sind die Patentansprüche unklar im Sinne des Artikels 6 PCT.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Anlage zur Eingabe an das EPA vom 23.4.2001 zu Patentanmeldung PCT/EP00/03764
C 2178 PCT/EP

Neue Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von selektiv an der primären OH-Gruppe mit Carbonsäuren veresterten Zuckerderivaten, dadurch gekennzeichnet, daß man das Zuckerderivat ausgewählt aus Aldonsäuren und Ascorbinsäure mit einem Carbonsäurealkylester in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels unter Katalyse einer Hydrolase, insbesondere einer Lipase oder Esterase, umsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolase aus den aus *Candida antarctica*, *Humicola lanuginosa*, *Rhizopus spec.*, *Chromobacterium viscosum*, *Aspergillus niger*, *Candida rugosa*, *Penicillium camembertii*, *Rhizomucor miehei*, *Burkholderia spec.* oder *Pseudomonas spec.* erhältlichen Enzymen ausgewählt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolase in fester Form, insbesondere auf einem Trägermaterial immobilisiert, eingesetzt wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Carbonsäuren der allgemeinen Formel R-COOH gehorchen, wobei R ein gegebenenfalls hydroxysubstituierter Alkyl- oder Alkenylrest mit 6 bis 32 C-Atomen oder AR-(CH₂)_n ist und AR ein gegebenenfalls alkyl- oder hydroxysubstituierter Phenyl- oder Naphthylrest und n eine Zahl von 0 bis 4 ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Carbonsäure in Form niederer Alkylester wie der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, iso-Butyl- oder tert-Butylester eingesetzt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis zwischen dem Carbonsäureester und dem Zuckerderivat nur möglichst gering von 1 abweicht und insbesondere im Bereich von 0,8 bis 1,2 liegt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man organisches Lösungsmittel in 0,1 bis 25 facher, insbesondere 0,5 bis 18 facher Gewichtsmenge an zu veresterndem Zuckerderivat einsetzt.

GEAENDERTES BLATT

Empfangszeit 23. Apr. 15:10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Anlage zur Eingabe an das EPA vom 23.4.2001 zu Patentanmeldung PCT/EP00/03764
C 2178 PCT/EP

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man das organische Lösungsmittel aus Dioxan, Acetonitril, Aceton, γ -Butyrolacton, Tetrahydrofuran, tert.-Butanol, tert.-Amylalkohol und 3-Methyl-3-pentanol sowie deren Gemischen auswählt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man es bei Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis 80 °C, insbesondere 60 °C, durchführt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man als nichtaktiviertes Carbonsäurederivat einen Ester einsetzt und den aus diesem nach Umsetzung mit dem Zuckerderivat freigesetzten Alkohol mittels azeotroper Destillation aus dem Reaktionsgemisch entfernt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference C 2178 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/03764	International filing date (day/month/year) 26 April 2000 (26.04.00)	Priority date (day/month/year) 05 May 1999 (05.05.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12P 7/62, C12N 9/20, C12P 7/62		
Applicant COGNIS DEUTSCHLAND GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.



This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11 November 2000 (11.11.00)	Date of completion of this report 11 June 2001 (11.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/03764

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-10, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-10, filed with the letter of 23 April 2001 (23.04.2001),
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/03764

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

D1 (DE-A-198 26 943) is considered to be the closest prior art. The unexamined application discloses a process for selective esterification of primary OH groups of mono-, di-, and oligosacharides by means of lipases. Suitable substrates according to the prior art document are typical simple mono- and disaccharides such as glucose, mannose, galactose, and saccharose. Aldonic acids or ascorbic acid are not mentioned as starting materials. The claimed process is thus novel over the prior art cited.

An inventive step is also present because it could not be anticipated that aldonic acids and ascorbic acid can be obtained according to the process described in D1.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/03764

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Examples 1 and 2 are not covered by the present version of the claims. Because the description and the claims contradict each other in essential points, the claims are unclear pursuant to PCT Article 6.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts C 2178 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 03764	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/04/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/05/1999
Anmelder COGNIS DEUTSCHLAND GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. --

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1 (in part)

Der geltende Patentanspruch 1 bezieht sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verfahren, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall ist der Patentanspruch nicht entsprechend gestützt und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile dem Patentanspruch gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verfahren wobei das polyol ein Zucker beziehungsweise Zuckerderivat ist (wie im Anspruch 4).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12P7/62 C12N9/20 //(C12P7/62,C12R1:72)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12P C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 196 26 943 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG) 8. Januar 1998 (1998-01-08) das ganze Dokument ----	1-5,8-12
X	EP 0 337 920 A (HOECHST AG) 18. Oktober 1989 (1989-10-18) Beispiele 1 und 4 ----	1,4
X	EP 0 357 009 A (SEARLE & CO) 7. März 1990 (1990-03-07) Seite 13, Zeile 45 -Seite 16, Zeile 56 ----	1,4
A	CAO ET AL.: "Lipase-catalyzed solid phase synthesis of sugar fatty acid esters" BIOCATALYSIS AND BIOTRANSFORMATION, Bd. 14, 1997, Seiten 269-283, XP000925239 in der Anmeldung erwähnt Seite 272, Absatz 3 -Seite 273, Absatz 2 -----	7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Juli 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

de Nooy, A

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

Information on patent family members

PCT/EP 00/03764

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19626943	A	08-01-1998	NONE	
EP 0337920	A	18-10-1989	DE 3910970 A	26-10-1989
			DE 58909383 D	21-09-1995
			JP 1311080 A	15-12-1989
			JP 2916163 B	05-07-1999
			US 5496930 A	05-03-1996
			US 5380659 A	10-01-1995
EP 0357009	A	07-03-1990	US 5106750 A	21-04-1992
			AT 102255 T	15-03-1994
			AT 191509 T	15-04-2000
			DE 68913393 D	07-04-1994
			DE 68913393 T	14-07-1994
			DE 68929190 D	11-05-2000
			EP 0560408 A	15-09-1993
			ES 2061844 T	16-12-1994
			JP 2167098 A	27-06-1990
			JP 2843606 B	06-01-1999
			US 5585252 A	17-12-1996

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)